

FR2321898

Publication Title:

MEDICAMENT CONTENANT UN POLY-(AMINO-ACIDE)

Abstract:

Abstract not available for FR 2321898

(A1)

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 76 25176

(54) Médicament contenant un poly-(amino-acide).

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 37/02; C 08 G 69/08.

(22) Date de dépôt 19 août 1976, à 14 h 26 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 26 août 1975,
n. 35.250/1975 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 12 du 25-3-1977.

(71) Déposant : Société dite : TAIHO PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED, résidant au Japon.

(72) Invention de : Motoyoshi Kajihara, Toshihiro Hamakawa, Toshiaki Shibata, Takashi Suzue et Setsuro Fujii.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Casanova et Akerman.

La présente invention a pour objet des agents hypolipémiantes doués d'une puissante action de réduction du taux des lipides sanguins, en particulier du taux des lipides totaux, du cholestérol, des triglycérides, des β -lipo-protéines, etc.

Malgré les recherches intensives effectuées dans ce domaine jusqu'à présent, ceci pendant plus d'un siècle, les causes de l'artériosclérose n'ont pas encore été entièrement élucidées et son mécanisme d'apparition n'a été expliqué qu'à l'aide d'hypothèses variées. Depuis ces dernières années, cependant, on pense qu'elle doit être attribuée à des troubles du métabolisme des lipides, troubles dans lesquels le cholestérol et les triglycérides sont considérés comme des facteurs particulièrement importants. Parmi les divers agents utilisés pour maîtriser ces facteurs, il est bien connu que l'héparine, le sulfate de dextranne et des substances acides du même genre ont une réelle action d'abaissement du taux des lipides sanguins, mais l'héparine et le sulfate de dextranne ont des inconvénients. Ils possèdent une puissante action anticoagulante, et cet effet secondaire rend impossible leur administration continue pendant de longues durées.

La présente invention a pour objet des agents hypolipémiantes pouvant être administrés par la voie orale et exempts des inconvénients, mentionnés plus haut, des médicaments antérieurement connus.

Cette invention concerne également des agents hypolipémiantes, administrables per os, et réduisant très efficacement le taux des lipides dans le sang.

Cette invention a aussi trait à des agents hypolipémiantes administrables par voie orale et pouvant être administrés de façon continue pendant de longues durées.

Elle a enfin pour but de fournir des agents hypolipémiantes administrables par voie orale et dépourvus de toxicité.

Plus précisément, la présente invention a pour objet des agents hypolipémiantes contenant, à titre de substance active, au moins un poly-(amino-acide)acide, ayant un poids moléculaire compris entre 10 000 et 100 000, ou des sels de celui-ci pharmacologiquement admissibles. Les poids

moléculaires en question sont déterminés par la méthode des viscosités intrinsèque.

Classiquement, les poly-(amino-acides) n'avaient que des applications limitées dans le domaine de la thérapeutique, sous la forme de microcapsules, de succédanés de la peau, de fils pour sutures en chirurgie, etc, dans lesquelles on ne mettait à profit que leurs propriétés physiques, mais aucune application n'était faite de leurs caractéristiques pharmacologiques. En concentrant notre attention sur les propriétés pharmacologiques, jusque là inconnues, des poly-(amino-acides) et, plus particulièrement, des poly-(amino-acides)acides, nous avons réussi à mettre au point de nouveaux agents hypoglycémiants.

A la différence des polysaccharides tels que, par exemple, l'héparine et le sulfate de dextranne, les poly-(amino-acides)acides et leurs sels admissibles du point de vue pharmacologique, qui font l'objet de la présente invention, abaissent très efficacement le taux des lipides dans le sang, cela tout en n'ayant qu'une très faible activité anticoagulante (à peu près 1/5000 de celle de l'héparine). Or, c'est justement cette activité anticoagulante qui représente l'effet secondaire le plus gênant des polysaccharides. Les composés de la présente invention peuvent, par conséquent, être administrés de façon continue pendant de longues durées. Etant pris par la voie orale, ils ne risquent pas de s'accumuler dans le foie et le rein, et sont donc exempts d'effets secondaires tels que des altérations cellulaires et des nécroses ; qui autrement seraient inévitables. Les composés conformes à l'invention constituent pour ces motifs d'excellents agents hypolipémiants.

Dans la présente invention, les poly-(amino-acides) et leurs sels acceptables du point de vue pharmacologique rentrent dans le cadre de ladite invention.

Les poly-(amino-acides)acides de la présente invention sont des composés connus ; il peut s'agir d'homopolymères d'acides aminés acides, de copolymères d'acides aminés acides entre eux, et de copolymères d'acides aminés acides avec des acides aminés de nature non-acide, ces derniers copolymères

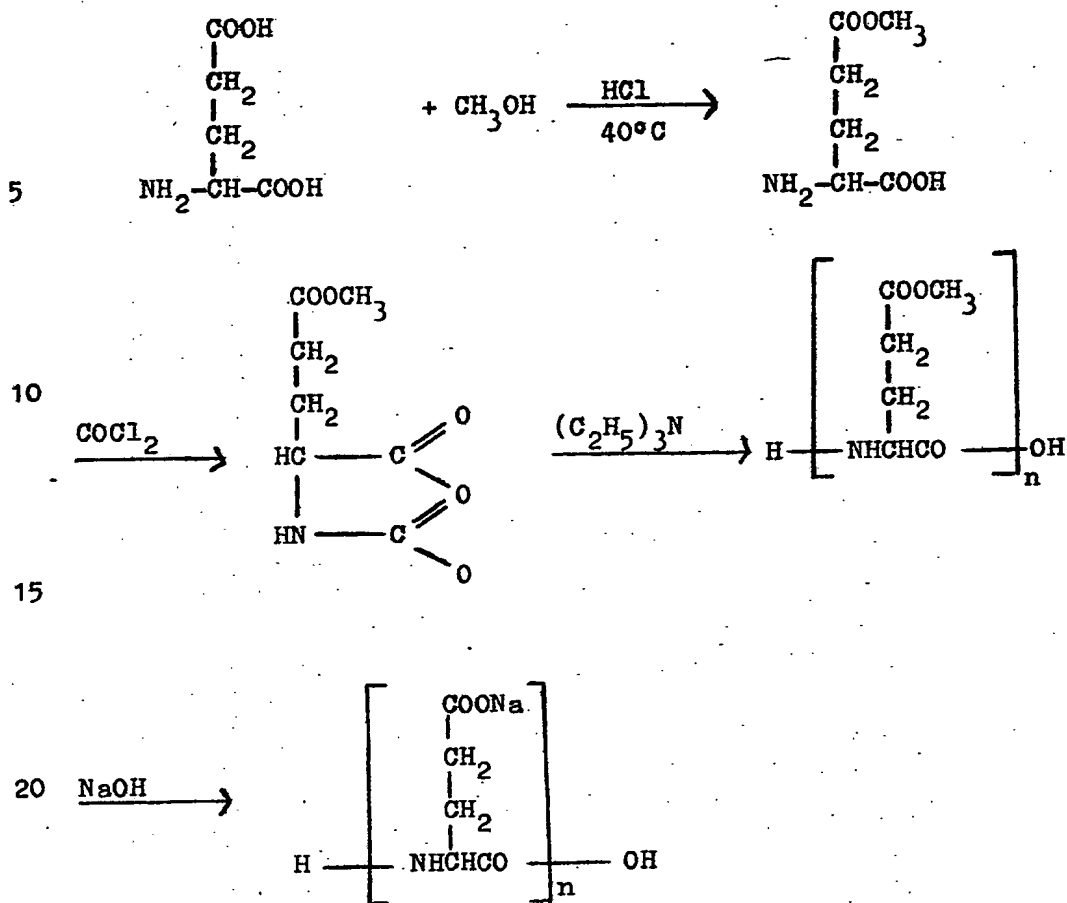
étant constitués de façon prédominante par des acides aminés de nature acide. On peut citer, comme exemples d'homopolymères d'acides aminés acides, le poly-(acide aspartique), le poly-(acide glutamique), le poly-(acide cystéique), etc.

- 5 Les copolymères d'acides aminés acides sont ceux que l'on obtient en copolymérisant au moins deux acides aminés acides, par exemple des copolymères de l'acide aspartique et de l'acide glutamique, des copolymères de l'acide glutamique et de l'acide cystéique, des copolymères de l'acide cystéique et
- 10 de l'acide aspartique, ainsi que des copolymères de l'acide aspartique, de l'acide glutamique et de l'acide cystéique. On citera, comme exemples d'acides aminés autres que ceux de nature acide, susceptibles d'être copolymérisés avec des acides aminés acides afin de préparer des copolymères contenant de
- 15 façon prédominante des acides aminés acides ; la glycine, l'alanine, la phényl-alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine et d'autres amino-acides neutres de ce genre ; la sérine, la thréonine, la tyrosine et d'autres amino-acides hydroxylés de ce genre ; la lysine, l'arginine et d'autres
- 20 amino-acides basiques de ce genre. Parmi ces poly-(amino-acides) acides, on donne la préférence aux homo- et copolymères d'acides aminés acides, plus particulièrement au poly-(acide aspartique), au poly-(acide glutamique) au poly-(acide cystéique) et à des copolymères d'au moins deux des acides aspartique,
- 25 glutamique et cystéique.

- Comme exemples typiques de sels, acceptables du point de vue pharmacologique, de poly-(amino-acides)acides, on note surtout des sels de ces composés et de métaux alcalins ou alcalino-terreux. On peut citer, comme exemples de sels
- 30 avec des métaux alcalins, les sels de lithium, de sodium et de potassium, parmi lesquels la préférence va aux sels de sodium et aux sels de potassium. On citera, comme exemples de sels avec des métaux alcalino-terreux, les sels de magnésium, de calcium, de strontium et de baryum, préférence étant donnée aux
- 35 sels de magnésium et aux sels de calcium.

Les poids moléculaires des composés de l'invention sont généralement compris entre 10 000 et 100 000, de préférence entre 30 000 et 90 000. Quand les poids moléculaires

- se trouvent en dehors de cet intervalle de 10 000 à 100 000, les poly-(amino-acides)acides et leurs sels acceptables du point de vue pharmacologique font preuve d'une activité hypolipémiant insuffisante et sont par conséquent peu souhaitables. On peut ajuster les poids moléculaires par exemple à l'aide de tamis moléculaires tels que Sephadex (nom de marque déposé, produit de la firme Pharmacia Fine Chemical, Suède), Dia Filter (nom de marque déposé, produit de la firme Nihon Shinku Gijutsu Co. Ltd., Japon), etc.
- 10 On peut préparer les composés conformes à l'invention selon les méthodes couramment utilisées pour la synthèse des poly-(amino-acides) et de leurs sels, comme décrit par exemple par E.R. Blout dans J. Am. Chem. Soc. 78, 941 (1956). D'une façon plus précise, on peut préparer, par exemple, un sel
- 15 sodique de poly-(acide glutamique) selon le procédé ci-dessous. On met d'abord de l'acide L-glutamique en suspension dans du méthanol, puis on fait passer du gaz chlorhydrique à travers la suspension, ce qui donne l'ester méthylique de l'acide. On met ensuite l'ester en suspension dans du dioxanne et on
- 20 introduit du phosgène gazeux dans la suspension ; il se forme l'anhydride N-carboxylique, que l'on dissout ensuite dans le dichlorure d'éthylène. Pour effectuer la polymérisation, on ajoute à la solution de la triéthylamine qui joue le rôle d'initiateur de polymérisation. On saponifie le mélange réactionnel obtenu à l'aide d'une solution diluée d'hydroxyde de
- 25 sodium ; il se produit une déméthylation, avec formation du sel sodique du poly-(acide glutamique). Les réactions ci-dessus sont représentées par les équations suivantes :



25 Nous donnons ci-dessous un autre exemple spécifique des méthodes en question. A de l'acide L-aspartique, par exemple, on ajoute de l'acide sulfurique et de l'alcool benzylique, puis on neutralise le mélange réactionnel obtenu, en vue de précipiter l'acide γ -benzyl-L-aspartique. On met

30 l'acide en suspension dans du dioxanne, après quoi on introduit du phosgène gazeux dans la suspension ; on obtient l'anhydride N-carboxylique, que l'on dissout dans du dioxanne. Pour réaliser la polymérisation, on ajoute à la solution de la triéthylamine, à titre d'initiateur de polymérisation. Par

35 addition du mélange réactionnel à de l'alcool, il se forme un précipité que l'on dissout dans l'acide acétique glacial. Pour effectuer la débenzylation, on fait passer à travers la solution du gaz bromhydrique, ce qui donne le poly-(acide aspartique).

On peut également préparer les sels alcalins de poly-(amino-acides) acides conformes à l'invention en partant d'esters méthyliques de poly-(amino-acides)acides se trouvant dans le commerce, tels que Ajicoat A-2000, XB-900, XB-400, TC-10 et S-30, produits par la firme Ajinomoto Co., Inc., Japon, ou PLG-10 et PLG-20 produits par Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Japon, etc., en déméthylant ces esters de manière connue. On peut réaliser la déméthylation, par exemple en saponifiant un ester de poly-(amino-acide)acide, avec addition d'un mélange d'une solution d'alcali aqueuse et d'alcool, d'éther, de chloroforme, etc. On peut préparer les poly-(amino-acides)acides sous la forme d'acides libres, par exemple en traitant les sels alcalins de poly-(amino-acides) indiqués plus haut, par des acides tels que l'acide chlorhydrique.

Les agents hypolipémiants conformes à l'invention peuvent être administrés par voie orale sous la forme de préparations pharmaceutiques contenant, comme substance active, au moins un composé conforme à l'invention, en association avec un véhicule, un excipient ou tout autre adjuvant pharmaceutique. Les préparations peuvent se présenter, par exemple, sous la forme de comprimés, enrobés ou non, de capsules de gélatine dure ou molle, de suspensions, etc. Les modes d'administration autres que la voie orale favorisent l'accumulation des poly-(amino-acides) acides dans le foie et le rein, et sont donc à éviter.

On citera, comme exemples de véhicules ou excipients appropriés, le talc, le stéarate de magnésium, le lactose, le saccharose, la cellulose cristalline, la méthyl-cellulose, la carboxyméthyl-cellulose, le glycérol, les alginates de sodium, la gomme arabique, les amidons, le kaolin, etc.

Une fois mises sous la forme d'unités de prise les préparations peuvent contenir de 100 à 500 mg de substance active par unité de prise.

Les agents hypolipémiants conformes à l'invention sont administrés per os généralement à raison de 500 à 1000 mg/jour, ces quantités étant rapportées à la substance active.

Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer la présente invention. Sauf indication contraire expresse, les parties et pourcentages s'entendent en poids. Les températures sont exprimées en degrés Celsius.

5

Exemple 1

On dissout 100 g de l'ester méthylique du poly-(acide glutamique) (poids moléculaire moyen : 100 000) dans le dichloréthane jusqu'à une concentration de 10 % en poids. A cette solution, on ajoute un
10 mélange constitué de 70 ml d'une solution binormale d'hydroxyde de sodium, 140 ml de méthanol et 140 ml d'isopropanol, puis on agite le mélange ainsi obtenu pendant environ 8 heures à la température ambiante, afin d'effectuer la déméthylation. On fait ensuite passer le produit obtenu
15 sur un tamis moléculaire (Sephadex G-200) en vue d'effectuer une séparation selon les poids moléculaires. On isole une fraction dans laquelle les poids moléculaires sont compris entre 80 000 et 100 000 (poids moléculaire moyen:90 000). On concentre sous pression réduite la fraction isolée et on la
20 divise en deux portions de poids égaux. A l'une de ces portions, on ajoute du méthanol ; il se forme un précipité que l'on sépare par filtration et qu'on sèche, ce qui donne le sel sodique du poly-(acide glutamique). A l'autre portion, on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à ce que le pH soit
25 égal à 4, puis on refroidit la solution à la glace, ce qui entraîne la formation d'un précipité. On sépare celui-ci par filtration, on le lave à l'acide chlorhydrique dilué, puis au méthanol, après quoi on le sèche. On obtient ainsi le poly-(acide glutamique). On mélange 200 mg de chacune des poudres
30 à savoir du poly-(acide glutamique) et du sel sodique de celui-ci avec 290 mg de lactose, 500 mg d'amidon de maïs et 10 g d'hydroxypropyl-cellulose. Les mélanges ainsi obtenus sont mis sous la forme de granulés, que l'on met en suspension dans l'eau. Chacune des deux suspensions est
35 administrée à 7 rats, à raison de 50 mg/kg de poids corporel, pour déterminer l'abaissement de la lipémie. Les rats utilisés pour l'épreuve ont reçu au préalable, par voie intraveineuse, un agent surfactif, en l'espèce le Triton WR-1339 (nom de

marque déposé, produit de la firme Ruger Chemical Corp., Etats-Unis), à raison de 200 mg/kg de poids corporel, en vue d'élever la lipémie. Les résultats de l'épreuve sont indiqués dans le Tableau I.

5

TABLEAU I

	Rats nor- maux	Rats ayant reçu le surfactif	Rats ayant reçu : sel sodique du poly- (acide glu- tamique) poly-(acide glutamique)	
10 Lipides totaux	220 ± 12	1033 ± 330	393 ± 66	373 ± 132
Tri- glycérides	44,7 ± 3,5	780,1 ± 354,5	92,0 ± 42,8	103,3 ± 67,2
Cholesté- rol total	89,9 ± 10,4	235,3 ± 41,7	121,8 ± 18,9	118,1 ± 35,3
15 Cholesté- rol libre	25,7 ± 3,7	114,2 ± 28,8	40,0 ± 11,4	38,8 ± 11,7
Δ -Lipo- protéines	44,3 ± 1,3	141,7 ± 28,8	63,4 ± 16,9	61,9 ± 29,0

20 Nota bene : les concentrations sont données en mg pour 1 dl de 00 ml de plasma.

Exemple 2

25 De la manière décrite à l'exemple 1, on déméthyle l'ester méthylique d'un poly-(acide aspartique) (poids moléculaire moyen : 35 000), après quoi on fait passer le produit sur un tamis moléculaire (Dia Filter) pour effectuer une séparation selon les poids moléculaires. On isole une fraction dans laquelle les poids moléculaires sont compris entre

30 10 000 et 50 000 (poids moléculaire moyen : 30 000). On concentre sous pression réduite la fraction isolée et on ajoute du méthanol au concentré. Il se forme un précipité que l'on sépare par filtration et que l'on sèche. On obtient le sel sodique du poly-(acide aspartique).

35 On mélange 100 mg de la poudre ainsi obtenue avec 76 mg de lactose, 108 mg d'amidon de maïs, 58 mg de cellulose cristalline et 8 mg de talc. On met le mélange sous la forme de capsules, que l'on administre par voie orale, à raison de

50 mg/kg de poids corporel, à 5 chiens auxquels on a administré au préalable, par voie orale, de l'huile d'olive (à raison de 10 ml/kg de poids corporel), en vue d'augmenter la lipémie. On obtient des résultats analogues à ceux de l'exemple 1.

Exemple 3

De la manière décrite à l'exemple 1, on déméthyle l'ester méthylique d'un poly-(acide cystéique) (poids moléculaire moyen : 65 000), puis on fait passer le produit sur un tamis moléculaire (Sephadex G-100), pour effectuer une séparation selon les poids moléculaires. On isole une fraction dans laquelle les poids moléculaires sont compris entre 40 000 et 80 000 (poids moléculaire moyen : 60 000). On concentre sous pression réduite la fraction isolée et on la traite par une solution concentrée d'acide chlorhydrique. Il se forme un précipité ; on sépare celui-ci par filtration, on le lave avec une solution diluée d'acide chlorhydrique, puis au méthanol, après quoi on le sèche. On obtient ainsi le poly-(acide cystéique). On mélange 200 mg de la poudre ainsi obtenue avec 290 mg de lactose, 500 mg d'amidon de maïs et 10 mg d'hydroxy-propyl-cellulose. On met le mélange sous la forme de granulés, que l'on administre par voie orale, à raison de 50 mg/kg de poids corporel, à 5 lapins auxquels on a administré au préalable, par voie orale, de l'huile d'olive, à raison de 10 ml/kg de poids corporel, en vue d'augmenter le taux de lipémie. On obtient des résultats analogues à ceux de l'exemple 1.

Exemple 4

De la manière décrite à l'exemple 1, on déméthyle l'ester méthylique d'un copolymère 1 : 1 de l'acide glutamique et de l'acide aspartique (poids atomique moyen : 35 000), puis on fait passer le produit sur un tamis moléculaire (Dia Filter), pour effectuer une séparation selon les poids moléculaires. On isole une fraction dans laquelle les poids moléculaires sont compris entre 10 000 et 50 000 (poids moléculaire moyen : 30 000). On concentre sous pression réduite la fraction isolée et on ajoute du méthanol au concentré obtenu. Il se forme un précipité que l'on sépare par

filtration et que l'on sèche. Le produit obtenu est le sel sodique du copolymère de l'acide glutamique et de l'acide aspartique.

- On mélange 200 mg de la poudre ainsi obtenue avec
- 5 290 mg de lactose, 500 mg d'amidon de maïs et 10 mg d'hydroxypropyl-cellulose. On met le mélange sous la forme de granulés, que l'on met en suspension dans une solution isotonique de chlorure de sodium. On administre la suspension par voie orale, à raison de 50 mg de poids corporel, à 7 rats auxquels
- 10 on a administré au préalable, par voie intra-veineuse, à raison de 200 mg/kg de poids corporel, un agent surfactif, en l'espèce le Triton WR-1339, pour élever la lipémie. On obtient des résultats analogues à ceux de l'exemple 1.

Exemple 5

- 15 On mélange entre eux 100 mg de la poudre de poly-(acide glutamique) (poids moléculaire moyen : 90 000), préparée de la manière décrite à l'exemple 1, 33 mg de lactose, 14 mg d'amidon de maïs et 3 mg de talc, on granule le mélange et on le met sous la forme d'un comprimé. On revêt chaque
- 20 comprimé de 10 mg d'hydroxypropyl-cellulose pour obtenir le produit fini. On administre par voie orale les comprimés, à raison de 50 mg/kg de poids corporel, à 5 chiens dont chacun a reçu au préalable par voie orale de l'huile d'olive, à raison de 10 ml/kg de poids corporel. On obtient des résultats analogues
- 25 à ceux de l'exemple 1.

On étudie les propriétés pharmacologiques des agents hypolipémiants conformes à l'invention. Les résultats sont indiqués ci-dessous.

1. Epreuve de toxicité aigüe.

- 30 On administre par voie intra-veineuse ou orale, du poly-(acide glutamique) obtenu à l'exemple 1, ou de l'héparine aux animaux indiqués dans le tableau II ci-dessous et on détermine les valeurs de la DL_{50} , 72 heures après l'administration. Les résultats sont rassemblés dans le tableau II

TABLEAU II

	Composé testé	Animal	Voie d'administration	DL ₅₀
5	Poly-(acide glutamique)	Rat	Intraveineuse	2,05 g/kg
	"	"	Orale	6 g/kg
	Héparine	"	Intraveineuse	0,73 g/kg
	"	"	Orale	1,95 g/kg

10

Du tableau, il résulte que la toxicité du poly-(acide glutamique) est beaucoup plus faible que celle de l'héparine.

2. Epreuve de recalcification

15

On ajoute 0,5 ml d'une solution 0,1 M de citrate de sodium à 4,5 ml de sang de rat. A des portions de 0,2 ml de ce plasma, on ajoute soit le poly-(acide glutamique) de l'exemple 1, soit de l'héparine, soit du sulfate de dextranne, dans les quantités indiquées III ci-dessous. On ajoute

20

ensuite 0,1 ml d'une solution 0,025 M de Ca Cl_2 , pour coaguler les échantillons. On détermine le temps de coagulation ; les résultats sont donnés dans le tableau III.

TABLEAU III

	Quantité (ug)	Temps de coagulation en (sec.)		
		<u>Poly-(acide glutamique)</u>	<u>Héparine</u>	<u>Sulfate de dextranne</u>
25	0	58	58	58
	0,1	55	62	57
	0,3	58	145	62
	0,5	56	168	61
30	1	62	285	117
	10	58	Pas de coagulation	172
	100	62	"	pas de coagu- lation
	500	100	"	"
35	1000	151	"	"
	2000	250	"	"

REVENDICATIONS

- 1.- Agent hypolipémiant administrable par voie orale, comprenant une quantité efficace du point de vue pharmacologique d'au moins un poly-(amino-acide)acide pris parmi ceux ayant un poids moléculaire compris entre 10 000 et 100 000 ou au moins un sel de tels acides pharmacologiquement admissibles, ainsi qu'un ou plusieurs adjuvants.
- 2.- Agent hypolipémiant administrable par voie orale selon la revendication 1, caractérisé en ce que le poids moléculaire du poly-(amino-acide) est compris entre 30 000 et 90 000.
- 3.- Agent hypolipémiant administrable par voie orale, selon la revendication 1, caractérisé en ce que le poly-(amino-acide) acide est un homopolymère d'acides aminés acides.
- 4.- Agent hypolipémiant administrable par voie orale, selon la revendication 1, caractérisé en ce que le poly-(amino-acide) acide est un copolymère d'acides aminés acides.
- 5.- Agent hypolipémiant administrable par voie orale, selon la revendication 1, caractérisé en ce que le poly-(amino-acide) acide est un copolymère d'acides aminés acides et d'acides aminés non-acides.
- 6.- Agent hypolipémiant administrable par voie orale, selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'homopolymère est un poly-(acide aspartique), un poly-(acide glutamique) ou un poly-(acide cystéique).
- 7.- Agent hypolipémiant administrable par voie orale selon la revendication 4, caractérisé en ce que le copolymère est un copolymère d'au moins deux des acides aspartique, glutamique et cystéique.
- 8.- Agent hypolipémiant administrable par voie orale, selon la revendication 1, caractérisé en ce que le sel pharmacologiquement admissible est un sel de métal alcalin.
- 9.- Agent hypolipémiant, administrable par voie orale, selon la revendication 8, caractérisé en ce que le sel de métal alcalin est un sel de sodium ou de potassium.
- 10.- Agent hypolipémiant administrable par voie orale, selon la revendication 1, caractérisé en ce que le sel pharmacologiquement acceptable est un sel de métal alcalino-terreux.

11.- Agent hypolipémiant administrable par voie orale, selon la revendication 10, caractérisé en ce que le sel de métal alcalino-terreux est un sel de magnésium ou de calcium.

5. 12.- Composition hypolipémiante comprenant un comprimé ou une pilule, administrable par voie orale, contenant comme principe actif un poly-(amino-acide) acide ayant un poids moléculaire compris entre 10 000 et 100 000 ou un sel d'un tel acide, ainsi qu'un véhicule couramment utilisé en pharmacie.

10. 13.- Composition hypolipémiante selon la revendication 12, caractérisée en ce que le comprimé ou la pilule contient une dose unitaire de 100 à 500 mg de principe actif.

United States Patent [19]

Kajihara et al.

[11] 4,232,007

[45] Nov. 4, 1980

[54] ORAL ANTILIPEMIC AGENTS

[75] Inventors: Motoyoshi Kajihara; Toshihiro Hamakawa, both of Naruto; Toshiaki Shibata, Tokushima; Takashi Suzue, Naruto; Setsuro Fujii, Tokushima, all of Japan

[73] Assignee: Taiho Pharmaceutical Company Ltd., Tokyo, Japan

[21] Appl. No.: 704,933

[22] Filed: Jul. 12, 1976

[30] Foreign Application Priority Data

Aug. 26, 1975 [GB] United Kingdom 35250/75

[51] Int. Cl.³ A61K 37/00

[52] U.S. Cl. 424/177

[58] Field of Search 424/78, 177

[56]

References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,503,951	3/1970	Iselin	424/177
3,669,689	6/1972	Hoshino	424/177
3,849,554	11/1974	Winitz	424/177

Primary Examiner—Frederick E. Waddell

Attorney, Agent, or Firm—Toren, McGeedy and Stanger

[57]

ABSTRACT

An oral antilipemic agent comprising a pharmaceutically effective amount of at least one of acidic polyamino acids having a molecular weight of 10,000 to 100,000 and pharmaceutically acceptable salts thereof, and an adjuvant.

1 Claim, No Drawings